



Rekomendacja nr 60/2019

z dnia 30 lipca 2019 r.

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

**w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego:
Keytruda (pembrolizumab), koncentrat do sporządzania roztworu
do infuzji 25 mg/ml, 1 fiol. 4 ml, w ramach programu lekowego:
„Leczenie raka urotelialnego (ICD-10: C65, C66, C67, C68)”**

Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Keytruda (pembrolizumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji 25 mg/ml, 1 fiol. 4 ml, w ramach programu lekowego: „Leczenie raka urotelialnego (ICD-10: C65, C66, C67, C68)” **pod warunkiem** obniżenia ceny leku lub pogłębienia instrumentu dzielenia ryzyka.

Uzasadnienie rekomendacji

Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, uważa za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Keytruda we wnioskowanym wskazaniu.

W ramach analizy skuteczności klinicznej pembrolizumabu przedstawiono wyniki porównania bezpośredniego względem chemioterapii, w ramach której mogły być zastosowane: paklitaksel, docetaksel lub winflunina. Wyniki badania wskazują na wyższe prawdopodobieństwo wydłużenia przeżycia całkowitego u pacjentów stosujących pembrolizumab względem chemioterapii o 3 miesiące. Należy jednak zauważyć, że wyniki w ramieniu komparatora podano łącznie dla stosowanych substancji, w przypadku podgrup pacjentów stosujących poszczególne substancje, pembrolizumab nadal charakteryzuje się dłuższym przeżyciem całkowitym, jednak wynik ten nie jest istotny statystycznie (dla paklitakselu i docetakselu).

Warto także podkreślić, że kryteria kwalifikacji do badania odbiegają od kryteriów kwalifikacji do programu lekowego (m.in. w zakresie stanu sprawności), w związku z czym populacja z badania może nie odzwierciedlać populacji, u której w rzeczywistości zostanie zastosowana technologia medyczna.

Wyniki analizy ekonomicznej wskazują, że wnioskowana technologia jest [redacted] niż komparator. Niemniej jednak należy mieć na uwadze, ograniczenia analizy związane m.in. z koniecznością ekstrapolacji danych dot. skuteczności znacznie poza horyzont z badania klinicznego, czy też modelowaniem czasu leczenia. Ponadto podkreślić należy, iż



niezależnie od uwzględnienia instrumentu podziału ryzyka technologia [REDAKTOWANE].

Zgodnie z analizą wpływu na budżet, objęcie refundacją wnioskowanej technologii wiązać się będzie z dodatkowym obciążeniem budżetu płatnika publicznego. Znaczne wątpliwości budzi jednak sposób oszacowania populacji docelowej, która może być niedoszacowana. Przeprowadzone obliczenia własne Agencji, sugerują, że populacja która może kwalifikować się do leczenia pembrolizumabem będzie wyższa niż oszacowana w wariancie maksymalnym wnioskodawcy.

Biorąc pod uwagę ograniczenia analizy ekonomicznej i wykazany [REDAKTOWANE], jak również ograniczenia związane z oszacowaniami populacji docelowej w analizie wpływu na budżet, Prezes Agencji uważa za zasadne pogłębienie instrumentu dzielenia ryzyka.

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy oceny zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Keytruda (pembrolizumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji 25 mg/ml, 1 fiol. 4 ml, EAN: 5901549325126, z ceną zbytu netto: [REDAKTOWANE].

Proponowana odpłatność i kategoria dostępności refundacyjnej: bezpłatnie, w ramach programu lekowego „Leczenie raka urotelialnego (ICD-10: C65, C66, C67, C68)” w ramach istniejącej grupy limitowej: 1143.0 - Pembrolizumab. [REDAKTOWANE]

Problem zdrowotny

Rak przejściowonabłonkowy (urotelialny) jest nowotworem rozwijającym się najczęściej w dolnych drogach moczowych (pęcherzu moczowym lub cewce moczowej) lub górnych drogach moczowych (miedniczce nerkowej lub moczowodzie). Ok. 95% przypadków raka urotelialnego stanowi rak pęcherza moczowego (RPM) oznaczany kodem ICD-10 C67. Pozostałe 5% to nowotwory miedniczki nerkowej (ICD-10 C65), moczowodu (ICD-10 C66) oraz cewki moczowej i innych nieokreślonych narządów moczowych (ICD-10 C68). Większość raków pęcherza moczowego stanowią raki brodawkczakowe, które lokalizują się przede wszystkim na powierzchni pęcherza.

Rak pęcherza moczowego występuje powszechnie u ludzi starszych (szczyt zachorowalności przypada między 65 a 69 r.ż.). Roczna zachorowalność plasuje się na poziomie ok. 4 tys. nowych przypadków. W 2014 roku w Polsce na raka pęcherza moczowego zachorowało 6700 osób (5100 mężczyzn i 1600 kobiet). Standaryzowany współczynnik zachorowalności (na 100 000 osób na rok) w Polsce wyniósł 16,7 dla mężczyzn i 3,6 dla kobiet. Rak pęcherza moczowego zajmuje drugie miejsce po raku gruczołu krokowego pod względem częstości występowania spośród nowotworów układu moczowo-płciowego u mężczyzn.

Alternatywna technologia medyczna

Zgodnie z odnalezionymi wytycznymi w II linii leczenia raka pęcherza moczowego po niepowodzeniu leczenia platynami zaleca się zastosowanie: winfluniny, paklitakselu, docetakselu, gemcytabiny, pemetreksedu, pembrolizumabu, niwolumabu, durwalumabu, atezolizumabu, awelumabu, erdafitinibu.

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 27 czerwca 2019 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych 1 lipca 2019 r. aktualnie w leczeniu nowotworów złośliwych: miedniczki nerkowej (ICD-10: C65), moczowodu (ICD-10: C66), pęcherza moczowego (ICD-10: C67), cewki moczowej (ICD-10: C68), finansowane ze środków publicznych w Polsce są następujące substancje w ramach chemioterapii: karboplatyna, cisplatyna, cyklofosfamid, dakarbazyna, doksorubicyna, etopozyd,

gemcytabina, ifosfamid, irynotekan, metotreksat, mitomicyna, paklitaksel, tiotepa, winkrystyna, winorelbina, temozolomid.

Wnioskodawca jako główną technologię alternatywną dla produktu leczniczego Keytruda stosowanego we wnioskowanym wskazaniu wskazał terapię paklitakselem (PAK) oraz docetakselem (DOC). Wybór ten uznać należy za zasadny.

Opis wnioskowanego świadczenia

Produkt leczniczy Keytruda jest humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym, które wiąże się z receptorem programowanej śmierci komórki 1 (PD-1) i blokuje jego interakcję z ligandami PD-L1 i PD-L2.

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) Keytruda jest wskazana w:

- monoterapii w leczeniu zaawansowanego (nieoperacyjnego lub z przerzutami) czerniaka u osób dorosłych.
- monoterapii w leczeniu adjuwantowym czerniaka stopnia III z zajęciem węzłów chłonnych, po całkowitej resekcji.
- monoterapii w leczeniu pierwszego rzutu niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP) z przerzutami u osób dorosłych, u których odsetek komórek nowotworowych z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej (ang. TPS, tumour proportion score) wynosi $\geq 50\%$ i nie występują dodatkowo wyniki mutacji genu EGFR lub ALK w tkance nowotworowej.
- skojarzeniu z pemetreksedem i chemioterapią opartą na pochodnych platyny w leczeniu pierwszego rzutu niepłaskonabłonkowego niedrobnokomórkowego raka płuca z przerzutami u osób dorosłych, u których nie występują dodatkowo wyniki mutacji genu EGFR lub rearanżacja w genie ALK w tkance nowotworowej.
- monoterapii w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuca miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u osób dorosłych z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej z TPS $\geq 1\%$, u których zastosowano wcześniej przynajmniej jeden schemat chemioterapii. U pacjentów z dodatnim wynikiem mutacji genu EGFR lub ALK w tkance nowotworowej, przed podaniem produktu leczniczego Keytruda należy również zastosować terapię celowaną.
- monoterapii w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie klasycznym chłoniakiem Hodgkina (ang. cHL, *classical Hodgkin lymphoma*) po niepowodzeniu autologicznego przeszczepienia komórek macierzystych (ang. ASCT, autologous stem cell transplant) i leczeniu brentuksymabem z wedotyną (ang. BV, *brentuximab vedotin*), lub pacjentów, którzy nie zostali zakwalifikowani do przeszczepienia i przeszli nieudaną terapię brentuksymabem z wedotyną.
- monoterapii w leczeniu raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u osób dorosłych, u których zastosowano wcześniej chemioterapię zawierającą pochodne platyny.
- monoterapii w leczeniu raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u osób dorosłych, które nie mogą zostać zakwalifikowane do chemioterapii zawierającej cisplatynę i u których łączny wynik pozytywny (ang. CPS, *Combined Positive Score*) z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi ≥ 10 .
- monoterapii w leczeniu płaskonabłonkowego raka głowy i szyi (ang. HNSCC, *head and neck squamous cell carcinoma*) nawrotowego lub z przerzutami u osób dorosłych z ekspresją PD-L1 z TPS $\geq 50\%$ w tkance nowotworowej i progresją nowotworu w trakcie chemioterapii zawierającej pochodne platyny lub po jej zakończeniu.

Przedmiotowy wniosek dotyczy objęcia refundacją produktu leczniczego Keytruda (pembrolizumab) we wskazaniu węższym niż zarejestrowane (zawężenie populacji wynika z kryteriów włączenia i wyłączenia z wnioskowanego programu lekowego).

Ocena skuteczności (klinicznej oraz praktycznej) i bezpieczeństwa

Ocena ta polega na zebraniu danych o konsekwencjach zdrowotnych (skuteczność i bezpieczeństwo) wynikających z zastosowania nowej terapii w danym problemie zdrowotnym oraz innych terapii, które w danym momencie są finansowane ze środków publicznych i stanowią alternatywne leczenie dostępne w danym problemie zdrowotnym. Następnie ocena ta wymaga określenia wiarygodności zebranych danych oraz porównania wyników dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa nowej terapii względem terapii już dostępnych w leczeniu danego problemu zdrowotnego.

Na podstawie powyższego ocena skuteczności i bezpieczeństwa pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie o wielkość efektu zdrowotnego (zarówno w zakresie skuteczności, jak i bezpieczeństwa), którego należy oczekiwać względem nowej terapii w porównaniu do innych rozważanych opcji terapeutycznych.

Do przeglądu systematycznego włączono 1 randomizowane badanie kliniczne (KEYNOTE-045) oceniające stosowanie pembrolizumabu w leczeniu pacjentów z zaawansowanym rakiem urotelialnym z progresją lub nawrotem choroby po leczeniu chemioterapią opartą na związkach platyny w porównaniu z chemioterapią (CHT), w ramach której podawano paklitaxel, docetaksel lub winfluniny (WNF). Do badania włączono 270 pacjentów w ramieniu PEM oraz 272 w ramieniu CHT (PAK = 84, DOC = 84, WNF = 87). Okres obserwacji: w ramach badania przeprowadzono 4 analizy pośrednie, dla których mediany wynosiły: 14,1 (9,9–22,1) miesiąca, 18,5 (14,2–26,5) miesiąca, 22,5 (18,5–30,5) miesiąca, 27,7 (bd) miesiąca.

Badania oceniono zgodnie z kryteriami Cochrane Colaboration, wg których cechuje je wysokie ryzyko błędu systematycznego. Przyczyną jest brak zaślepienia badaczy, jak i osób badanych.

W celu oceny skuteczności posłużono się następującymi parametrami:

- HR (ang. *Hazard Ratio*) – iloraz hazardu określa względne prawdopodobieństwo zajścia jakiegoś zdarzenia w grupie badanej w porównaniu do grupy komparatora w określonym czasie przy założeniu, że zdarzenie to do tej pory nie wystąpiło.
- RR (ang. *Relative Risk, Risk Ratio*) - ryzyko względne określa, o ile razy zastosowanie ocenianej interwencji zwiększa prawdopodobieństwo wystąpienia badanego zdarzenia w porównaniu z prawdopodobieństwem wystąpienia tego zdarzenia w przypadku zastosowania komparatora.
- NNT (ang. *Number Needed to Treat*) - liczba osób, u których należy zastosować ocenianą interwencję zamiast komparatora, aby uzyskać dodatkowe wystąpienie albo uniknąć wystąpienia badanego zdarzenia w określonym horyzoncie czasowym.
- NNH (ang. *Number Needed to Harm*) - liczba chorych, których poddanie określonej interwencji przez określony czas wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego lub niewystąpieniem jednego korzystnego punktu końcowego.

Skuteczność

Wyniki badania KEYNOTE-045 wskazują na różnice istotne statystycznie na korzyść pembrolizumabu względem komparatora dla następujących punktów końcowych:

- wydłużenia przeżycia całkowitego (OS) pacjentów z populacji ogólnej badania dla porównania z CHT dla okresu obserwacji 27,7 mies. Różnica mediany przeżycia PEM vs. CHT wynosiła 3 miesiące (10,3 [8,0; 12,3] vs. 7,3 [6,1; 8,1]), zaś wartość hazardu względnego (HR=0,70 [0,57; 0,85]) wskazuje, że stosowanie pembrolizumabu zwiększa prawdopodobieństwo przeżycia

pacjentów o 30% w porównaniu do grupy leczonej chemioterapią (wynik łączny dla wszystkich grup).

- wydłużenia przeżycia całkowitego (OS) pacjentów z populacji ogólnej badania dla porównania z CHT, dla okresu obserwacji 14,1 mies. Wynik HR=0,76 [0,61; 0,95] wskazuje, że stosowanie pembrolizumabu zwiększa prawdopodobieństwo przeżycia pacjentów o 24% w porównaniu do grupy leczonej chemioterapią (PAK i DOC wynik łączny).
- blisko dwukrotnie wyższego ryzyka uzyskania ogólnej odpowiedzi na leczenie (ORR) dla porównania z CHT:
 - dla okresu obserwacji 14,1 mies.: RR=1,85 [1,24; 2,77], NNT=11 [7; 29]
 - dla pozostałych analiz cząstkowych: RR=1,91 [1,27; 2,88], NNT=10 [7; 26]
- wyższego ryzyka uzyskania odpowiedzi całkowitej (CR) dla porównania z CHT:
 - dla okresu obserwacji 14,1 mies.: RR=2,13 [0,98; 4,62], NNT=27 [14; 10110]
 - dla okresów obserwacji 18,5 i 22,5 mies.: RR=2,64 [1,19; 5,87], NNT=21 [12; 95]
 - dla okresu obserwacji 27,7 mies: RR=3,15 [1,45; 6,85], NNT=16 [10; 44]

Wyniki istotne statystycznie na niekorzyść wnioskowanej technologii medycznej odnotowano dla punktów końcowych stabilizacja choroby (SD) jak i dla progresja choroby (PD) w I, II i IV (najnowszej) analizie cząstkowej:

- niższe ryzyko uzyskania SD w grupie PEM:
 - o 48% w I analizie cząstkowej: RR=0,52 [0,38; 0,71], NNH=6 [4; 11]
 - o 49% w II i IV analizie cząstkowej: RR=0,51 [0,38; 0,70], NNH=6 [4; 10]
- wyższe ryzyko uzyskania PD o 47% w grupie PEM: RR=1,47 [1,19; 1,81], NNH = 6 [4; 13]

Nie odnotowano różnic istotnych statystycznie dla punktów końcowych obejmujących:

- przeżycie całkowite dla porównania z podgrupami PAK i DOC (rozłącznie dla podgrup stosujących daną substancję)
- przeżycia wolnego od progresji choroby lub zgonu dla wszystkich porównań (rozłącznie dla podgrup stosujących daną substancję)
-

Jakość życia w badaniu KEYNOTE-045 mierzono za pomocą kwestionariuszy:

- EORTC QLQ-C30 - kwestionariusz składający się z sześciu obszarów dotyczących funkcjonowania (fizycznego, poznawczego, emocjonalnego, funkcjonowania roli, społecznego i ogólnej jakości życia) oraz dziewięciu skal oceniających objawy chorobowe (zmęczenie, ból, nudności/wymioty, duszność, bezsenność, utrata apetytu, zaparcia, biegunka i trudności finansowe).
- EuroQoL EQ-5D VAS - znormalizowany kwestionariusz do stosowania jako miara zgłaszanego przez pacjenta ogólnego stanu zdrowia. Zawiera 5 domen (mobilność, samoopieka, zwykłe czynności, ból/dyskomfort, lęk) oraz wizualną skalę analogową do oceny odczuwanego bólu. Skala kwestionariusza EQ-5D również mieści się w przedziale od 0 do 100, gdzie niższy wynik oznacza gorszy stan zdrowia, a klinicznie znacząca zmiana wynosiła co najmniej 7 punktów.

Ogólna ocena stanu zdrowia mierzona w skali EORTC-QLQ-C30 u pacjentów leczonych pembrolizumabem wykazywała stabilny charakter, podczas gdy w grupie otrzymującej chemioterapię uległa pogorszeniu, a zaobserwowana różnica pomiędzy grupami była istotna statystycznie.

Czas do pogorszenia (ang. time to deterioration TTD) jakości życia wg kwestionariusza EORTC-QLQ-C30 był istotnie statystycznie dłuższy w grupie pembrolizumabu w porównaniu z ramieniem stosującym chemioterapię.

W ramach oceny jakości życia pacjentów przeprowadzonej z użyciem wizualnej analogowej skali VAS kwestionariusza EQ-5D wykazano istotną statystycznie przewagę pembrolizumabu nad chemioterapią po 15 tyg. trwania badania.

Bezpieczeństwo

W grupie leczonej pembrolizumabem odnotowano 13 zgonów, których przyczyną były zdarzenia niepożądane (ang. *adverse events*, AE), natomiast w grupie leczonej chemioterapią raportowano 8 tego rodzaju zdarzeń. Spośród raportowanych zgonów po 4 z każdej grupy zostały uznane za związane z zastosowanym leczeniem. Najczęstszą przyczyną zgonu były infekcje i zakażenia, a zdarzenia te były zgodne z poznanym już profilem bezpieczeństwa pembrolizumabu. Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w zakresie ryzyka zgonu będącego następstwem AE.

W grupie pembrolizumabu istotnie statystycznie wyższe było ryzyko wystąpienia:

- prawie 3-krotnie zdarzeń niepożądanych specjalnego zainteresowania (w tym w stopniu ≥ 3), RR= 2,93 [1,74; 4,93], NNH = 7 [5; 13] (okres obserwacji 27,7 mies.)
- ponad 6 krotnie wyższe ryzyko wystąpienia świądu: RR=6,23 [3,02; 12,86], NNH=7 [5; 9] (okres obserwacji 27,7 mies).

W grupie pembrolizumabu zaobserwowano istotnie statystycznie niższe ryzyko wystąpienia (dla okresu obserwacji 14,1 mies):

- AE ogółem (w tym w stopniu ≥ 3): RR=0,95 [0,92; 0,99], NNT=21 [13; 75]
- AE ogółem związanych z leczeniem (w tym w stopniu ≥ 3): RR=0,68 [0,62; 0,76], NNT=4 [3; 5]
- ciężkich AE związanych z leczeniem: RR=0,54 [0,36; 0,8], NNT=10 [6; 26]

Ponadto mniejsze niż w ramieniu chemioterapii (istotnie statystycznie) było ryzyko wystąpienia zdarzeń takich jak: zmęczenie, nudności, zmniejszenie apetytu, astenia, anemia, zaparcia, neuropatia czuciowa obwodowa, neuropatia obwodowa, łysienie czy zmniejszenie liczby neutrofilii.

Dodatkowa analiza bezpieczeństwa

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) Keytruda do działań występujących bardzo często ($\geq 1/10$ przypadków) należą: niedokrwistość, niedoczynność tarczycy, zmniejszenie łaknienia, ból głowy, duszność, kaszel, biegunka, ból brzucha, nudności, wymioty, zaparcia, wysypka, świąd, bóle mięśniowo-szkieletowe, ból stawów, zmęczenie, astenia, obrzęk, gorączka.

Odnaleziono również komunikaty bezpieczeństwa:

Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL): 2 komunikaty z 2018r. o zaleceniach Komitetu ds. Oceny Ryzyka w Ramach Nadzoru nad Bezpieczeństwem Farmakoterapii EMA – PRAC (Pharmacovigilance Risk Assessment Committee), które dotyczyły zmian w ChPL oraz w ulotce dla pacjenta dla produktu leczniczego Keytruda. Dodano informacje o ryzyku wystąpienia działań niepożądanych, takich jak: aseptyczne zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych oraz odrzucenie przeszczepu narządu litego.

Food and Drug Administration (FDA): znaleziono łącznie 5 dokumentów dotyczących bezpieczeństwa pembrolizumabu z lat 2015-2018 w których m.in.

- zamieszczono informację o potencjalnym ryzyku występowania zespołu Stevensa-Johnsona, zespołu toksycznej nekrolizy naskórka, utraty wzroku i rozwarstwienia siatkówki wskutek

toksycznego działania produktu na oczy oraz powikłań po przeszczepieniu krwiotwórczych komórek macierzystych podczas leczenia pembrolizumabem,

- ograniczono pacjentów z rakiem urotelialnym z przerzutami i niską ekspresją białka PD-L1 do osób z rakiem urotelialnym miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, dla których leczenie terapią opartą o cisplatynę jest nieodpowiednie, i u których w komórkach guza zachodzi ekspresja PD-L1 (Combined Positive Score ≥ 10) lub dla których terapia oparta o związki platyny jest nieodpowiednia, niezależnie od statusu PD-L1
- systematycznie dokonywano aktualizacji ulotki produktu leczniczego Keytruda (pembrolizumab) m.in. w sekcjach ostrzeżeń i środków ostrożności oraz działań niepożądanych. Najważniejsze zmiany dotyczyły uzupełniania ulotki o informacje dotyczące ryzyka występowania m.in. endokrynopatii (zapalenie przysadki, zaburzenia tarczycy, cukrzyca typu I) i innych zaburzeń pochodzenia immunologicznego (ciężkie zapalenie skóry, w tym pemofigoid pęcherzowy, zespół miasteniczny, zapalenie nerwu wzrokowego, rabdomioliza), reakcji alergicznych.

Skuteczność praktyczna

Nie odnaleziono badań oceniających skuteczność praktyczną wnioskowanej technologii medycznej.

Ograniczenia analizy

Na wiarygodność wyników analizy klinicznej ma wpływ kilka aspektów, które wymieniono poniżej:

- [Redacted text block]

Na niepewność wyników analizy klinicznej ma wpływ aspekt wymieniony poniżej:

- W badaniu obserwowana była ok. 5% różnica między ramionami badania dla kilku podstawowych cech charakterystycznych, takich jak: status palenia, nowotwór PD-L1 CPS (*combined positive score*), lekkim stosowanym we wcześniejszym leczeniu i stan sprawności ECOG. Zgodnie z informacjami przedstawionymi w przez kanadyjską agencję HTA – CADTH – w rekomendacji z 2018 r. te podstawowe cechy reprezentują potencjalne czynniki zakłócające, a brak równowagi między nimi może wpłynąć na szacunki efektów w obu kierunkach. Na

żądanie CADTH wnioskodawca dostarczył analizę *post-hoc* dla OS i PFS z dostosowaniem do statusu palenia, guza PD-L1 CPS, wcześniejszego leczenia i statusu ECOG. Wartość p dla interakcji nie była istotna dla żadnego z czynników.

- Badanie włączone do analizy klinicznej było próbą otwartą. Niemniej należy zauważyć, że z uwagi na charakter pierwszorzędnego punktu końcowego (tj. przeżycie całkowite), brak zaślepienia nie powinien wpływać na wnioski płynące z obserwacji w zakresie OS.
- W przypadku niektórych punktów końcowych dane odczytywano z wykresów, co może wiązać się z niepewnością odnośnie precyzji wyników.

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

Ocena ekonomiczna, w tym szacunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Ocena ekonomiczna polega na oszacowaniu i zestawieniu kosztów i efektów zdrowotnych, jakie mogą wiązać się z zastosowaniem u pojedynczego pacjenta nowej terapii zamiast terapii już refundowanych.

Koszty terapii szacowane są w walucie naszego kraju, a efekty zdrowotne wyrażone są najczęściej w zyskanych latach życia (LYG, life years gained) lub w latach życia przeżytych w pełnym zdrowiu (QALY, quality adjusted life years) wskutek zastosowania terapii.

Zestawienie wartości dotyczących kosztów i efektów związanych z zastosowaniem nowej terapii i porównanie ich do kosztów i efektów terapii już refundowanych pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie, czy efekt zdrowotny uzyskany u pojedynczego pacjenta dzięki nowej terapii wiąże się z wyższym kosztem w porównaniu do terapii już refundowanych.

Uzyskane wyniki wskaźnika kosztów-efektów zdrowotnych porównuje się z tzw. progiem opłacalności, czyli wynikiem, który sygnalizuje, że przy zasobności naszego kraju (wyrażonej w PKB) maksymalny koszt nowej terapii, która ma wiązać się z uzyskaniem jednostkowego efektu zdrowotnego (1 LYG lub 1 QALY) w porównaniu do terapii już dostępnych, nie powinien przekraczać trzykrotności PKB per capita.

Oszacowany próg opłacalności wynosi 139 953 zł (3 x 46 651 zł). Wskaźnik kosztów-efektów zdrowotnych nie szacuje i nie wyznacza wartości życia, pozwala jedynie ocenić i m. in. na tej podstawie dokonać wyboru terapii związanej z potencjalnie najlepszym wykorzystaniem aktualnie dostępnych zasobów.

Ocenę efektywności kosztowej pembrolizumabu przeprowadzono względem paklitakselu/docetakselu z wykorzystaniem techniki kosztów-użyteczności w dożywotnim (20 lat) horyzoncie czasowym z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz wspólnej (NFZ+pacjent), która jest tożsama z perspektywą NFZ. W analizie uwzględniono następujące kategorie kosztowe: koszty leków, koszty podania, monitorowania i diagnostyki, koszty leczenia w kolejnej linii, koszty opieki paliatywnej i terminalnej oraz koszty leczenia zdarzeń niepożądanych.

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie pembrolizumabu w miejsce PAK/DOC jest [redacted] NFZ oszacowany inkrementalny współczynnik kosztów – użyteczności (ICUR) wyniósł [redacted]. W przypadku scenariusza [redacted] oszacowany ICUR z perspektywy NFZ wyniósł [redacted]. Obie wartości znajdują się powyżej progu opłacalności, o którym mowa w ustawie o refundacji.

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej wartość progowa ceny zbytu netto produktu Keytruda, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, jest równy

wysokości progu, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy,

Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości wskazują, że

Największy wzrost współczynnika ICUR

Największy wzrost współczynnika

W wariancie

Na podstawie wyników analizy probabilistycznej można stwierdzić, że w wariancie bez RSS prawdopodobieństwo kosztowej użyteczności PEM wynosi 0%. W wariancie z uwzględnieniem RSS prawdopodobieństwo to wynosi 29%.

Ograniczenia analizy

Na wiarygodność wyników analizy ekonomicznej ma wpływ:

- wyniki dotyczące skuteczności ekstrapolowano znacznie poza horyzont czasowy badania (okres obserwacji w badaniu wynosi maksymalnie ok. 28 miesięcy, a horyzont czasowy analizy jest 20 letni). Jest to standard postępowania w przypadku analiz ekonomicznych, ale wyniki analizy wrażliwości wykazują, że wynik analizy jest bardzo wrażliwy na zmianę założeń dotyczących horyzontu – przy skróceniu horyzontu czasowego do 2 lat ICUR (wykazana w modelu różnica w QALY opiera się mocno nie o rzeczywiste dane kliniczne, tylko ich ekstrapolację na przyszłość). Wyniki wykazują też dość znaczny rozrzut w zależności od dobranego momentu dopasowywania krzywych i wybranego rozkładu (drugi w kolejności – po zmianie horyzontu czasowego –)
- w badaniu KEYNOTE-045 czas stosowania pembrolizumabu ograniczono do dwóch lat, którego to ograniczenia nie ma we wnioskowanym programie lekowym ani w ChPL leku. Ze względu na różnicę założeń między badaniem, a programem, konieczne było modelowanie czasu leczenia, co zwiększa niepewność w tym zakresie () wykazany w analizie wrażliwości ma związek ze zmianą dobranego rozkładu dla TOT PEM z Weibulla na log normalny);

- niepewny jest odsetek chorych stosujących kolejną linię leczenia po interwencji i komparatorze (wyższy dla komparatora (), niż dla interwencji (), ale ma on nieznaczący wpływ na wyniki analizy.

Wskazanie czy zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2019 r. poz. 754 z późn. zm.)

Jeżeli analiza kliniczna wnioskodawcy nie zawiera randomizowanych badań klinicznych dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu, to urzędowa cena zbytu leku musi być skalkulowana w taki sposób, aby koszt stosowania leku wnioskowanego do objęcia refundacją nie był wyższy niż koszt technologii medycznej o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania.

W analizie klinicznej przedstawiono randomizowane badanie bezpośrednio wykazujące wyższość pembrolizumabu nad refundowanymi komparatorami, w związku z powyższym w nie zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji.

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia, w tym wpływu na budżet płatnika publicznego

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia składa się z dwóch istotnych części.

Po pierwsze, w analizie wpływu na budżet płatnika, pozwala na oszacowanie potencjalnych wydatków związanych z finansowaniem nowej terapii ze środków publicznych.

Szacunki dotyczące wydatków związanych z nową terapią (scenariusz „jutro”) są porównywane z tym ile aktualnie wydajemy na leczenie danego problemu zdrowotnego (scenariusz „dziś”). Na tej podstawie możliwa jest ocena, czy nowa terapia będzie wiązać się z koniecznością przeznaczenia wyższych środków na leczenie danego problemu zdrowotnego, czy też wiąże się z uzyskaniem oszczędności w budżecie płatnika.

Ocena wpływu na budżet pozwala na stwierdzenie, czy płatnik posiada odpowiednie zasoby na finansowanie danej technologii.

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia w drugiej części odpowiada na pytanie jak decyzja o finansowaniu nowej terapii może wpłynąć na organizację udzielania świadczeń (szczególnie w kontekście dostosowania do wymogów realizacji nowej terapii) oraz na dostępność innych świadczeń opieki zdrowotnej.

Ocenę wpływu na budżet płatnika publicznego przeprowadzono uwzględniając horyzont czasowy wynoszący 2 lata, z perspektywy NFZ. Oszacowana liczebność populacji, która stosować będzie pembrolizumab po wydaniu pozytywnej decyzji refundacyjnej wynosi po osób 300 (min 250, max 350) w kolejnych latach finansowania. W analizie uwzględniono następujące kategorie kosztowe: koszty leków, koszty podania, monitorowania i diagnostyki, koszty leczenia w kolejnej linii, koszty opieki paliatywnej i terminalnej oraz koszty leczenia zdarzeń niepożądanych.

Wyniki analizy wpływu na budżet wskazują, że w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji refundacyjnej dla pembrolizumabu wydatki inkrementalne z perspektywy NFZ przy uwzględnieniu zaproponowanego RSS wyniosą ok. . Z kolei w scenariuszu bez RSS wydatki z perspektywy NFZ wzrosną o ok. .

Analiza wrażliwości wskazuje, że największy wpływ na wyniki, zarówno w przypadku uwzględnienia jak i braku uwzględnienia umowy podziału ryzyka, mają założenia dotyczące liczebności populacji docelowej. Uwzględniając maksymalną liczebność populacji docelowej całkowite wydatki inkrementalne płatnika wzrosną o 17% w obu latach analizy. Zakładając scenariusz minimalny

liczebności populacji docelowej całkowite wydatki inkrementalne płatnika spadną o 17% w obu latach analizy.

Ograniczenia analizy

Na niepewność wyników analizy wpływu na budżet wpływa oszacowanie populacji docelowej. W ramach analizy wnioskodawca rozpoczął szacowanie populacji docelowej od danych epidemiologicznych jednak ostatecznie, jako wariant podstawowy, przedstawił dane bazujące na Rekomendacji 85/2011 Prezesa AOTMiT, zaś wariant minimalny analizy wrażliwości oparł o dane przedstawione w analizie weryfikacyjnej nr OT.4331.2.2018 dla leku Opdivo (niwolumab). Należy jednak zaznaczyć, że wykorzystane analizy weryfikacyjnej dane uwzględniają udziały założone przez wnioskodawcę leku Opdivo [REDACTED]. W związku z wątpliwościami dotyczącymi wielkości populacji docelowej Agencja przeprowadziła obliczenia własne z wykorzystaniem założeń z wniosku dla leku Opdivo, aktualnych danych KRN oraz opinii ekspertów.

Obliczenia własne Agencji

Oszacowanie populacji docelowej przeprowadzono w trzech wariantach uwzględniających różne źródła informacji:

- Wariant 1 – Aktualizacja danych z analizy weryfikacyjnej Opdivo dotyczących liczby zgonów z powodu raka pęcherza moczowego (ekstrapolacja danych KRN). Populacja docelowa w tym wariantcie oszacowana została na [REDACTED]

Uwzględniając powyżej oszacowaną liczbę pacjentów [REDACTED], odpowiednio w I i II roku refundacji. W wariantcie [REDACTED], odpowiednio w I i II roku refundacji.

- Wariant 2 - W tym wariantcie, dodatkowo zmieniono [REDACTED] oparto o opinię eksperta klinicznego. [REDACTED] Populację w tym wariantcie oszacowano na [REDACTED].

Uwzględniając powyżej oszacowaną liczbę pacjentów [REDACTED] odpowiednio w I i II roku refundacji. W wariantcie [REDACTED], odpowiednio w I i II roku refundacji.

- Wariant 3 – opinia eksperta klinicznego. W tym wariantcie populacja wyniosła 1125 pacjentów. Uwzględniając powyżej oszacowaną liczbę pacjentów [REDACTED], odpowiednio w I i II roku refundacji. W wariantcie bez RSS [REDACTED], odpowiednio w I i II roku refundacji.

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

[REDACTED]

[REDACTED]

Uwagi do zapisów programu lekowego

Ekspert kliniczny wskazał następujące uwagi do programu lekowego:

- *W badaniu KEYNOTE-045 przeprowadzono analizę ekspresji cząsteczki PD-L1 na komórkach nowotworowych oraz na komórkach immunologicznych naciekających guz wyliczając tzw. CPS (ang. Combined Positive Score). CPS jest wskaźnikiem, który otrzymujemy poprzez podzielenie liczby wszystkich komórek z ekspresją PD-L1 (komórki nowotworowe, makrofagi naciekające guz) przez liczbę wszystkich dostępnych do badania komórek nowotworowych. Chorych podzielono na dwie grupy; pacjenci, u których CPS wynosił <10 oraz pacjenci, u których wskaźnik ten wynosił ≥10. U chorych z CPS <10 redukcja ryzyka zgonu w wyniku zastosowania pembrolizumabu była istotna statystycznie i wynosiła 20% (HR=0,80). U chorych z CPS ≥10 redukcja ryzyka zgonu była także istotna statystycznie oraz znacznie wyższa i wynosiła 43% (HR=0,57). Pembrolizumab w zakresie przeżycia całkowitego był skuteczniejszy w grupie chorych z wysoką ekspresją PD-L1 jednak korzyść z leczenia obserwowana była także u chorych z niską ekspresją PD-L1. Dlatego rejestracja leku obejmuje obie grupy pacjentów na raka urotelialnego. Korzyść klinicznej z leczenia pembrolizumabem nie odnoszą chorzy nie spełniający klinicznych kryteriów włączenia do leczenia wg ChPL (np. w złym stanie sprawności).*
- *Z uwagi na wyższą skuteczność oraz mniejszą toksyczność pembrolizumabu w stosunku do chemioterapii II linii może istnieć tendencja do stosowania pembrolizumabu u chorych, którzy powinni zostać poddani wyłącznie obserwacji (np. z uwagi na zły stan sprawności PS>3)*

Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej

Przedmiotem analizy racjonalizacyjnej jest identyfikacja mechanizmu, którego wprowadzenie spowoduje uwolnienie środków publicznych w wysokości odpowiadającej co najmniej wzrostowi kosztów wynikającemu z podjęcia pozytywnej decyzji o refundacji wnioskowanej technologii medycznej w ocenianych wskazaniach.

Analiza racjonalizacyjna jest przedkładana jeżeli analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych wykazuje wzrost kosztów refundacji.

Zaproponowane przez wnioskodawcę rozwiązania pozwalają na pokrycie dodatkowych wydatków płatnika publicznego związanych z refundacją produktu leczniczego Keytruda, [REDACTED]

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

Odnaleziono 3 rekomendacje kliniczne odnoszące się do leczenia raka urotelialnego:

- National Comprehensive Cancer Network - NCCN 2019;
- Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej – PTOK 2013.

- European Association of Urology – EAU 2018

Preferowaną przez wytyczne praktyki klinicznej opcją w leczeniu raka urotelialnego jest zastosowanie odpowiedniego leczenia chirurgicznego, uwzględniającego lokalizację oraz stopień zaawansowania nowotworu. U pacjentów niekwalifikujących się do leczenia chirurgicznego ze względu na obecność odległych przerzutów lub u których doszło do nawrotu / progresji choroby po leczeniu operacyjnym, wytyczne zalecają rozpoczęcie chemioterapii systemowej opartej o pochodne platyny.

W przypadku dalszej progresji choroby po uprzednim leczeniu związkami platyny, najnowsze wytyczne praktyki klinicznej zalecają zastosowanie immunoterapii z wykorzystaniem przeciwciał anty-PD-1/PD-L1 (do tej grupy należy pembrolizumab).

W przypadku, gdy immunoterapia jest niedostępna bądź nieodpowiednia wytyczne wskazują szereg różnych opcji terapeutycznych, przy czym brak jest ujednoliconego standardu postępowania oraz zgodności pomiędzy ekspertami w zakresie preferowanych schematów chemioterapii. Najczęściej w wytycznych wymieniana jest winflunina, natomiast pojawiają się również paklitaksel, docetaksel, gemcytabina i pemetreksed oraz z nowszych leków: niwolumab, durwalumab, atezolizumab, awelumab, erdafitinib.

W wyniku wyszukiwania rekomendacji w sprawie finansowania pembrolizumabu w leczeniu raka urotelialnego odnaleziono dokumenty opublikowane przez agencje:

- National Institute for Health and Care Excellence (NICE) 2018,
- Scottish Medicine Consortium; (SMC) 2018,
- Haute Autorité de Santé (HAS) 2018,
- Canadian Agency for Drugs & Technologies in Health (CADTH) 2018
- Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC) 2017,

Cztery z pięciu odnalezionych rekomendacji były pozytywne z ograniczeniami (NICE, SMC, HAS i CADTH 2018). Ograniczenia dotyczyły: poprawy efektywności kosztowej leku, ograniczenia stosowania pembrolizumabu do maksymalnie dwóch lat nieprzerwanej terapii (lub krócej w przypadku progresji choroby), a także zalecenia utworzenie rejestru pacjentów leczonych preparatem Keytruda w ocenianym wskazaniu. Negatywną rekomendację komisja PBAC (2017) uzasadnia wysoką niepewnością i niedoszacowaniem inkrementalnego wskaźnika efektywności kosztowej preparatu w porównaniu z terapią standardową. Po ponownej ocenie PBAC wydał rekomendację pozytywną.

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę, produkt leczniczy Keytruda jest finansowany w 14 krajach UE i EFTA (na 31 wskazanych). Produkt Keytruda jest refundowany w 1 kraju (Grecja) o zbliżonym PKB *per capita*.

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 23.05.2019 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: PLR.4600.4590.2018.17.MN), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego: Keytruda (pembrolizumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji 25 mg/ml, 1 fiol. 4 ml, EAN: 5901549325126 na podstawie art. 35 ust 1. ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2019 r., poz. 784 z późn. zm.) po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości nr 62/2019 z dnia 29 lipca 2019 roku w sprawie oceny leku Keytruda (pembrolizumab) w ramach programu lekowego: „Leczenie raka urotelialnego (ICD-10: C65, C66, C67, C68)”.

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 62/2019 z dnia 29 lipca 2019 roku w sprawie oceny leku Keytruda (pembrolizumab) w ramach programu lekowego: „Leczenie raka urotelialnego (ICD-10: C65, C66, C67, C68)”
2. Raport nr OT.4331.31.2019. Wniosek o objęcie refundacją leku Keytruda (pembrolizumab) w ramach programu lekowego „Leczenie raka urotelialnego (ICD-10: C65, C66, C67, C68)”. Data ukończenia: 18.07.2019